

Title	Non-seminomatous germinal testicular tumorの化学療法の経験
Author(s)	三木, 恒治; 黒田, 昌男; 清原, 久和; 宇佐美, 道文; 中村, 隆幸; 中村, 麻瑳男; 古武, 敏彦
Citation	泌尿器科紀要 (1979), 25(11): 1163-1169
Issue Date	1979-11
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/122537">http://hdl.handle.net/2433/122537</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

# Non-seminomatous germinal testicular tumor の化学療法の経験

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦博士）

三 木 恒 治・黒 田 昌 男

清 原 久 和・宇 佐 美 道 之

中 村 隆 幸・中 村 麻 瑳 男

古 武 敏 彦

## CLINICAL OBSERVATION OF COMBINATION CHEMOTHERAPY OF THE NON-SEMINOMATOUS GERMINAL TESTICULAR TUMORS

Tsuneharu MIKI, Masao KURODA, Hisakazu KIYOHARA

Michiyuki USAMI, Takayuki NAKAMURA

Masao NAKAMURA and Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Urology, The Center for Adult Diseases, Osaka*

*(Chief: Dr. Toshihiko Kotake, M. D.)*

Five patients with non-seminomatous germinal testicular tumor were treated with a combination of bleomycin, actinomycin D and vinblastine, and one was treated with vincristine, cyclophosphamide and actinomycin D. Of four patients with disseminated metastasis, two patients achieved a complete remission. One continues in complete response to 36 months and the other to 21 months. The major side effect was leucopenia. Several problems in treatment of germinal testicular tumor were discussed briefly.

### 緒 言

睾丸腫瘍の頻度は、欧米白人の全男性悪性腫瘍の1%足らずであり<sup>1,2)</sup>、男子10万人中2.1~2.2人の罹患数である<sup>3,4)</sup>とされ、また本邦においても、赤坂ら<sup>5)</sup>、太田黒<sup>6)</sup>は男子患者総数に対する睾丸腫瘍患者の割合はおおの、0.18%、0.12%であり、比較的可成りな疾患である。しかしながら、米国においては睾丸腫瘍は15歳から34歳までの男性の癌死の4番目であるとされ<sup>1,4)</sup>、また Mackay ら<sup>7)</sup>によれば、25歳から34歳までの癌死の1番の原因であると報告しているように、社会的活動期の20歳から30歳代の青壮年期に好発する。そして、Javadpour<sup>8)</sup>や Notter ら<sup>9)</sup>によると、睾丸腫瘍は初診時35~40%に転移が認められたと言うように、比較的早期に転移をきたし、Stage II以上の転移例では予後も悪く、悲惨な結果に至ることが多く、その治療は単に医学的見地のみならず、社会的、

経済的見地からも望まれるところである。しかし、近年睾丸腫瘍に対する多剤併用化学療法の有効例が相次いで報告され、部分寛解のみならず完全寛解例も多数報告されており、その未来は決して暗いものではなくなりつつある。

今回われわれは、1976年より6例の non-seminoma 睾丸腫瘍に対し、vinblastine (VBL), bleomycin (BLM), actinomycin D (ACD) の3者併用を主体とした化学療法を行なったので、その治療成績を報告し反省するとともに、睾丸腫瘍の治療上の問題点について若干の文献的考察を加えて報告する。

### 対象症例および投与方法

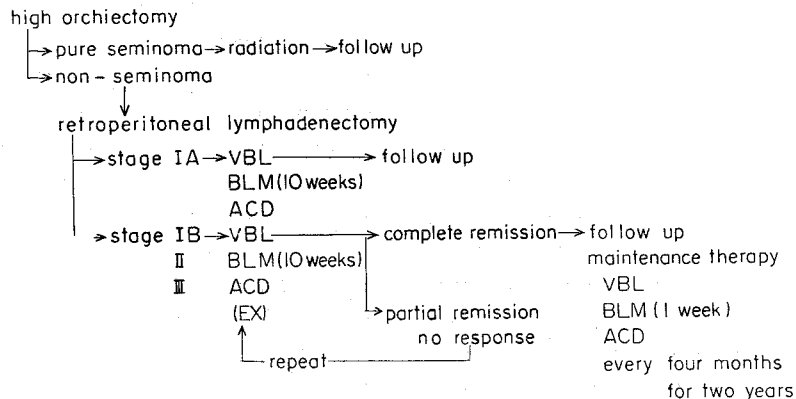
1976年より1978年末までに6例の non-seminoma 睾丸腫瘍に対して多剤併用化学療法を行なった。その詳細については Table 1 に示した。このうち3例目と4例目は、後腹膜リンパ節廓清にても転移を認めな

Table 1. Description of response and present status

Pts	Age	Histology	Prior therapy	Chemotherapy	Extent of disease at time of chemotherapy	Response and duration	Description of response	Present status
① KY	38	embryonal ca. + chorioca.	Orchiectomy + Laparotomy	Ex. VCR ACD	Stage II. Massive retroperitoneum	Complete 36 months	Disappearance of metastasis	36 months Living well
② HM	27	seminoma + embryonal ca.	Orchiectomy + Radiation + Lobectomy of l-lung	VBL BLM ACD	Stage III. Pulmonary	No response		after 11 months Died of progressive disease
③ YI	34	embryonal ca. + chorioca.	Orchiectomy + RND	VBL BLM ACD	Stage IA.			22 months Living well
④ KS	35	seminoma + embryonal ca.	Orchiectomy + Radiation + RND	VBL BLM ACD	Stage IA.			21 months Living well
⑤ KO	34	embryonal ca.	Orchiectomy + Cervical lymphnode biopsy	Ex. VBL BLM ACD	Stage III. Pulmonary Cervical lymphnode Massive retroperitoneum	Complete 21 months	Disappearance of pulmonary and retroperitoneal metastasis	21 months Living well
⑥ KM	18	embryonal ca. AFP (+) HCG (+)	Orchiectomy	VBL BLM ACD	Stage III. Pulmonary Massive retroperitoneum Cervical lymphnode	Partial	Regression of lung metastasis decreased AFP and HCG	after 6 months Died of progressive disease

RND: retroperitoneal lymphnode dissection    Ex: Endoxan    VCR: Vincristine    ACD: Actinomycin D  
 BLM: Bleomycin    VBL: Vinblastine

Table 2. Protocol for adjuvant therapy of testicular tumor



かったが、再発予防の意味で化学療法を行なった。

Table 2 にわれわれの行なっている睾丸腫瘍に対する治療方針を示した。まず高位除辜術後、組織診断を確定する。そしてつぎに stage 診断を決定する。これは一般検血、血液化学などはもちろんのことであり、LDH, HCG, AFP, 血沈, CRP の重要性は言うまでもない。それに加えて、胸部レ線（断層撮影も含める）、IVP, リンパ管造影、ときには血管造影、肝シンチそして最近では CT スキャンをも含め総合的に決定している。しかし大きな転移がない場合はかなり難しく、誤まった stage 診断をしてしまうことがあり、問題の多いところである。stage はWalter Reed Army Hospital の方式<sup>10)</sup>に従い、Stage I<sub>A</sub> は臨床的に転移がなく、Stage I<sub>B</sub> は後腹膜リンパ節廓清時に組織学的に転移を認め、Stage II は横隔膜より下方のリンパ節にのみ転移を認める、Stage III は遠隔転移例というものである。

さて組織診断にて pure seminoma で HCG, AFP の上昇のないものは放射線療法のみを行ない follow up することとした。また non-seminoma 群に対しては、できる限り後腹膜リンパ節廓清を行ない、Stage I<sub>A</sub> に関しては、予防的に VBL, BLM, ACD の3者併用化学療法を10週間行なったあと follow up することとした。その投与方法を Table 3 に示す。まず、1週間を1コースとし、第1日目に VBL を 10 mg 静注、その6時間後に BLM 30 mg を静注、第3, 4日または第3, 4, 5日に ACD を 0.01 mg/kg を静注する。それを10回、すなわち10週繰り返す、これを1コースとし、Stage I<sub>A</sub> の場合は1コースにて化学療法を終了し、以後は経過観察のみとした。

Stage I<sub>B</sub> 以上の進行例に関しては、1コース終了後、完全寛解例は、4カ月に1度維持療法として1コースの化学療法を行なう。もちろんその間に、転移を

Table 3. Dose and schedule of sequential combination VAB chemotherapy

#### Induction schedule

Drug	Dose	Days of week
Vinblastine	10 mg (I.V.)	
↓ after 6 hours		
Bleomycin	30 mg (I.V.)	
Actinomycin D	0.01 mg/kg (IV)	3.4 or 3.4.5

a seven-day course is repeated 10 times

#### Maintenance schedule

a seven-day course is repeated 3 times a year

認めれば、再び1コースを繰り返す。また、部分寛解例および無効例に対しては、1コースの化学療法を追加して行なうこととした。

### 効果判定

効果判定に際しては、胸部レ線、CT, IVP, 血液、尿の生化学的所見 (HCG, AFP, LDH, CRP, BSG) などをパラメーターとして用い、各パラメーターによって転移の完全消失を認めたものを完全寛解、部分的転移の縮小、自覚症状の軽減を認めしかも1カ月以上続いたものを部分寛解とした。また治療に全く反応しないものを無効とした。

### 結 果

われわれが今までに化学療法を行なった6症例についての結果を Table 1 に示した。症例1は、embryonal carcinoma + choriocarcinoma の症例で、後腹膜リンパ節廓清を施行したが、大動脈周囲に広範囲に転移が存在し、切除不能であったため一部生検を施行するにとどめた。この症例はプロトコールと異なり

Ex, VCR, ACD の3者併用を行ない、転移巣の完全な消失を認め、36ヵ月後の現在健在である。症例2は、原発巣は pure seminoma の診断であったが、単発性の肺転移に対し、肺葉切除を行ないその組織学的診断は embryonal carcinoma であった。そのため後腹膜リンパ節群に対し放射線療法を行なった。その後多発性の肺転移を認めたため VAB 療法を行なったが、白血球減少がひどく、十分な化学療法を行なえず死亡した。症例3, 4は Stage IA の症例で予防的に化学療法を行ないおのおの22ヵ月, 21ヵ月後の現在健在である。症例5は embryonal carcinoma の Stage III の症例で、VAB+EX の化学療法を行ない、転移巣の完全消失を認め、21ヵ月後の現在健在である。症例6は、巨大な腹部腫瘍を主訴とした Stage III の症例で、AFP 280 mg/ml, 血中 HCG 274800 IU とともに陽性であり、LDH も 4000 IU であった。VAB 療法を行なったところ、約3ヵ月で多発性の肺転移巣はほとんど消失したが、CT にて腹部腫瘍はやや縮小し、内部にう胞性の変性を認めたのみであった。また AFP は3週間後に陰性化し、血中 HCG も2ヵ月後には 4380 IU, LDH も徐々に低下してきた。しかし1クール終了後に白血球数が400となり、肺炎を併発一時化学療法を中止し、その間に再び転移巣の増大をきたし死亡した。

## 考 察

睾丸腫瘍は、Mackay ら<sup>7)</sup>や、Notter ら<sup>9)</sup>の報告にあるように、初診時すでに約40%に転移していると考えられ、睾丸腫瘍の治療はこの転移との闘いである。

睾丸腫瘍の化学療法の究極の目的は、この転移巣を完全に消失せしめて完全寛解にもちこみ、それを少なくとも再発の危険性の少ないと言われている2年間<sup>11-13)</sup>維持することにあるが、また一方部分寛解により外科的切除を可能にすることもその1つであろう。また Merrins ら<sup>14)</sup>や Willis ら<sup>15)</sup>の報告にあるごとく、まれではあるが化学療法により良性な腫瘍へ転換せしめると言う現象も、大いに興味をそえられるところである。

さて、現在までに報告された睾丸腫瘍に対する化学療法は、単剤、多剤併用を含めると枚挙にいとまがない。しかし最近では、単剤による化学療法はほとんど行なわれなくなっており、多剤併用化学療法がその効果、副作用の面からみて主流を占めている。睾丸腫瘍に対する多剤併用化学療法は、1960年 Li ら<sup>16)</sup>によって始められ、それはまた、睾丸腫瘍のみならずその後の他の種々の腫瘍に対する多剤併用化学療法の始まりとも言える画期的な報告であった。その後の多剤併用療法の歴史については、Carter<sup>17)</sup>の総説に譲るとして、Table 4 にそのいくつかを列挙し。

多剤併用化学療法の目的は、抗腫瘍作用並びに副作用のスペクトラムの異なる抗癌剤を組み合わせることによって、最大の抗腫瘍効果を最小の副作用で得ることにある。近年、多剤併用化学療法をより効果的に行なうために、Skipper ら<sup>28)</sup>の“total cell kill”の治療理念に基づいた細胞回転の理念を応用する試みが行なわれつつあり、それは特に白血病の化学療法において、ある程度の成果をおさめつつある<sup>29)</sup>。固型癌におけるこの領域の研究は、標本の採取、腫瘍の性質など

Table 4. Comparison of the efficacy of chemotherapy regimens in testicular tumors

Author	Treatment	Total number of patients	Complete remission	Partial remission	Total
Li <sup>16)</sup>	1960 ACD+Chlorambucil+MTX	202	23(11%)	60(30%)	83(41%)
Mackenzie <sup>18)</sup>	1966 ACD+Chlorambucil	31	5(16%)	8(26%)	13(42%)
Jacobs <sup>19)</sup>	1966 Mechlorethamine+ACD	14	1(7%)	3(22%)	4(29%)
Steinfeld <sup>20)</sup>	1966 VCR+MTX+phenylalanine mustard	12	1(8%)	8(67%)	9(75%)
Jacobs <sup>21)</sup>	1970 VCR+ACD+EX	10	1(10%)	4(40%)	5(50%)
Jacobs <sup>21)</sup>	1970 VCR+ACD+EX	7	3(42%)	2(29%)	5(71%)
Mendelson <sup>22)</sup>	1969 5-Fu+EX+MTX+VCR	17	5(29%)	2(12%)	7(41%)
Samuels <sup>23)</sup>	1975 VBL+BLM	23	9(39%)	8(35%)	17(74%)
Spigel <sup>24)</sup>	1974 VBL+BLM	11	5(45%)	4(36%)	9(81%)
Wittes <sup>25)</sup>	1976 VBL+BLM+ACD	47	7(15%)	9(19%)	16(34%)
Klepp <sup>26)</sup>	1977 VCR+Adriamycin+ACD+EX	43	14(32%)	27(40%)	31(72%)
Einhorn <sup>27)</sup>	1977 Adriamycin+BLM+VCR	8	3(38%)	4(50%)	7(88%)
Einhorn <sup>27)</sup>	1977 Platinum+VBL+BLM+BCG	21	16(76%)	4(19%)	20(95%)

ACD : Actinomycin D

EX : Endoxan

BLM : Bleomycin

MTX : Methotrexate

VBL : Vinblastine

VCR : Vincristine

により、白血病に比べ非常に遅れており<sup>30)</sup>、睾丸腫瘍においてもほとんど行なわれていないのが現状である。しかしながら、他の臓器の癌細胞における抗癌剤に対する知見を睾丸腫瘍の治療に応用する試みは行なわれている。Barranco ら<sup>31)</sup>は Chinese hamster の ovary cell において、プレオマイシンが細胞分裂期と G<sub>2</sub> 期において殺細胞効果が強く、また Meyer ら<sup>32)</sup>は, squamous cell carcinoma を用いてビン化アルカロイドは、細胞をその分裂期において静止させ投与後 6～12 時間後に分裂期細胞数が最大になることを報告した。これらの実験的事実をふまえ Livingston ら<sup>33)</sup>は肺 および 頭頸部 腫瘍に対し、ピンクリスチン投与 6 時間後にプレオマイシンを投与する sequential combination chemotherapy を行ない、また, Samuels ら<sup>23)</sup>は 23 例の睾丸腫瘍に対し、ビンブラスチン投与後 6 時間後にプレオイシンを投与する sequential combination chemotherapy を行ない 39% の完全寛解を得たと報告している。その後 Einhorn ら<sup>27,34)</sup>は同様の投与方法に platinum, BCG を加え、76% の完全寛解を得たとしている。われわれが現在行なっている化学療法は、彼らの報告ならびに Jacobs<sup>21)</sup> や Wittes ら<sup>25)</sup> の知見を加えたものである。現在行なっている sequential combination chemotherapy は、理論上睾丸腫瘍細胞に基づいたものではないが、臨床における結果から retrospective に見て有効ではないかと考えている。

さて、今までわれわれは、Carter<sup>17)</sup> がまとめて報告している Testicular Study Group protocol, Southwest Cancer Chemotherapy Study Group protocol, Eastern Cooperative Oncology Group protocol, Wittes ら<sup>25)</sup>, Einhorn ら<sup>34)</sup>, Skinner ら<sup>13,35)</sup> の報告を参考にして、不完全なものではあるが、Table 2 のような protocol を作り、6 例（現在治療中のものを含めると 9 例）について化学療法を行ってきた。少数例ではあるが、実際に患者を治療していく過程においてわれわれが経験した問題点の一部を挙げ若干の考察を加えてみたい。

#### 1) non-seminomatous germinal testicular tumor の Stage IA に対する予防的化学療法の是非について。

現在行なわれている化学療法による長期的な展望にたった副作用の有無の報告がなく、また retrospective に予防的化学療法が再発率を低下させるという確証のない現在、予防的化学療法を行なうべきか否かは議論のあるところであろう。Skinner ら<sup>35)</sup>は、後腹膜リンパ節廓清で転移を認めない症例で 24% に後日肺転移を認めたと報告し、また Staubitz ら<sup>36)</sup>も 45 例中 6 例で

同様の症例を報告している。また、Whitmore<sup>37)</sup> は後腹膜リンパ節廓清後その転移の有無にかかわらず化学療法を行なうとしている。これらの報告から見れば、予防的 化学療法は必要であると思われる。われわれは Stage IA に対し、VAB 療法を施行しているが、アクチノマイシン D 投与は 1 週間に 1 回 ないしは 2 回と減量投与し副作用の軽減を計っている。しかしながら、Einhorn ら<sup>34)</sup>は Stage I に対して除率術と後腹膜リンパ節廓清のみで、90～100% の治療を得られるのであるから、それ以上の治療は必要ないとしている。結局は retrospective な注意深い経過観察がこの問題の解答を出してくれるであろう。

#### 2) seminoma 成分を含む混合型に対する放射線療法の適応

われわれの第 2 例では、原発巣が pure seminoma で、単発性の肺転移巣の切除組織が embryonal carcinoma と言うことで、まず後腹膜リンパ節に対し放射線治療を行ない、つぎに新たに出現した肺転移巣に対し VAB 療法を行なった。結果的には、放射線治療による骨髄抑制が前段階として存在したため、強力な治療を行なえず患者は死亡した。Skinner ら<sup>13)</sup>, Einhorn ら<sup>34)</sup>, Lynch ら<sup>38)</sup>は、放射線治療をあらかじめ施行した症例は、のちに化学療法を行なうと骨髄抑制が強度となり、十分に化学療法を行なうことができないので、放射線治療は限られた症例にすべきであると言っている。われわれも今後は、放射線治療の適応は最少限にしてゆくつもりである。

#### 3) Bulky metastasis に対する外科的切除の問題

一般的に癌細胞が大きくなれば病巣の増殖分画が相対的に少なくなり、おもに増殖期の細胞に作用のある抗癌剤の効果は著しく減少する。また巨大な腫瘍の内部には抗癌剤が吸収されにくいと言われている。そして投与できる抗癌剤の量には限度があり、それは巨大な標的を消滅させるにはあまりにも少なすぎると思われる。症例 6 のように小さな肺転移巣は化学療法によってほとんど消失したが、巨大な後腹膜リンパ節転移巣はほとんど縮小しなかった。このような病巣に対して、全摘は無理としても部分的にでも切除してより有効な化学療法を行なわしめることは無理であろうか。Skinner<sup>35)</sup>は、化学療法後の後腹膜リンパ節廓清は、高度な技術を要求されるが腫瘍は線維化された被膜をもち、腫瘍の創内散布も少なく、やってみるべきであると言っている。また、Wettlaufer<sup>39)</sup> や、Carey ら<sup>40)</sup>も同様に、後腹膜リンパ節廓清や肺転移巣に対する肺葉切除をも積極的に勧めている。今後われわれも、できうかがり、外科的切除にも化学療法とともに積極

的に取りくむつもりである。

#### 4) 完全寛解導入後の維持療法について。

維持療法の期間については、Skinner<sup>13,41)</sup>, Einhorn<sup>34)</sup>の述べるごとくほとんどの再発が2年以内という結果からみて、2年間で良いと思われる。その投与方法は、Skinner<sup>13)</sup>はアクチノマイシンDの単独投与を5日間、1年目は2カ月に1回、2年目は3カ月に1回とし、Einhorn<sup>34)</sup>はビンブラスチンを4週ごとに1回2年間としている。われわれは4カ月に1回のVAB療法を2年間行なうことにしているが、副作用、患者の負担などから考えてこの程度が適当ではないかと考えている。

#### 5) follow up に際し重点をおくべき指標の選択

follow up に際しわれわれは、RI 法によるAFP、HCG また LDH、CRP、血沈を始めとする、血液検査、胸部レ線（ときどき断層撮影）、ときにIVP、また最近では腹部CT スキャンを重視している。follow up に際し最も困難なことは後腹膜リンパ節転移の検索であるが、Javadpour<sup>9)</sup>も指摘しているように、後腹膜リンパ節転移の検索にCT スキャンは欠かせないものである。今後CT スキャンの解像力が高まれば、小さな後腹膜リンパ節転移の発見も可能になると思われる。

#### 6) 化学療法による副作用の問題（特に白血球減少に対する対策）

副作用については、治療中に発現する早期のものと、数年後に発現するかも知れない晩期のものについて考えなければならないであろう。

早期の副作用で最もわれわれが悩まされるものは骨髓抑制による白血球減少による感染症である。症例6においてわれわれも白血球数400/mm<sup>3</sup>となり、肺炎から敗血症を誘発し、約1カ月間その治療のために化学療法の中止を余儀なくされた。特にアクチノマイシンDによる白血球減少は強度であり、しばしば投与量の減量、休止に至った。しかしながら、Skinner<sup>35)</sup>も述べているように、睾丸腫瘍の化学療法は治療初期にできうるかぎり多量の抗癌剤を投与し、できるだけ早く完全寛解にもちこむことが必要である。そのためにわれわれは、抗生物質による腸内殺菌、吸入による上気道・肺内の殺菌を行ってきた。現在、白血病治療用の無菌室を使用し、白血球数が1000/mm<sup>3</sup>以下となっても、感染症の危険性をできるだけ低くできる治療環境を設定し、full doseを投与しうる治療法を実施中であるが、その詳細は後日発表する予定である。

以上睾丸腫瘍の化学療法における若干の問題点について述べてきたが、これらのほかにも多くの問題点が

山積しており、また Einhorn<sup>27)</sup>らの報告にある、ブラチナのわが国における使用の点も考えて、今後われわれ泌尿器科医は積極的に睾丸腫瘍に取りくんではないかと考える次第である。

## 結 語

6例の non-seminomatous germinal testicular tumor に対しブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシンDを主体としたVAB療法を5例に、1例にエンドキサン、ピンクリスチン、アクチノマイシンDを投与し、転移を認めた4例中、2例で完全寛解を得た。また睾丸腫瘍の化学療法における問題点を若干の考察を加えて述べた。

## 文 献

- 1) Rubin, P.: J.A.M.A., 213: 89, 1970.
- 2) Collins, D. M. and Pugh, R. C. B.: Br. J. Urol., Suppl., 36: 1, 1964.
- 3) Clark, B. G.: J. Urol., 98: 701, 1967.
- 4) Mostofi, F. K.: Cancer, 32: 1186, 1973.
- 5) 赤坂 裕・今村一男・飯島 博・中西欽也・丸山行孝・菅 孝幸・近藤常郎・甲斐祥生: 日泌尿会誌, 56: 597, 1965.
- 6) 太田黒和生: 日泌尿会誌, 49: 297, 1958.
- 7) Mackay, E. N. and Sellers, A. H.: Canad. Med. Assoc. J., 94: 889, 1966.
- 8) Javadpour, N.: J. Urol., 120: 651, 1978.
- 9) Notter, G. and Ramidd, N. E.: Acta. Radiol., 2: 237, 1964.
- 10) Borski, A. A.: Cancer, 32: 1203, 1973.
- 11) Lefevre, R. E., Levin, H. E. and Banowsky, L. H.: Urology, 6: 588, 1975.
- 12) Nefzger, M. D. and Mostofi, F. K.: Cancer, 30: 1225, 1972.
- 13) Skinner, D. G.: The Urologic Clinics of North America, vol. 4: 465, Saunders Co., Philadelphia, 1977.
- 14) Merrin, C., Baumgartner, G. and Wajsman, Z.: Lancet, 4: 43, 1975.
- 15) Willis, G. W. and Hajdu, S. I.: Am. J. Clin. Path., 59: 338, 1973.
- 16) Li, M. C., Whitmore, W. F., Golbey, R. and Grabstald, H.: J.A.M.A., 174: 1291, 1960.
- 17) S. K. Carter: Chemotherapy of Urogenital Tumor, Murphy, G. P. and Mittelman, A., 75, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois,

USA, 1975.

- 18) Mackenzie, A.: *Cancer*, **19**: 1369, 1966.
- 19) Jacobs, E. M., Johnson, D. and Wood, D. A.: *Cancer*, **19**: 1967, 1966.
- 20) Steinfeld, J. L., Solomon, J., Marsh, A. A., Hazen, J. G. and Bateman, J. R.: *J. Urol.*, **96**: 933, 1966.
- 21) Jacobs, E. M.: *Cancer*, **25**: 324, 1970.
- 22) Mendelson, D.: *Am. Soc. Clin. Oncol, Abstract* 27 from 1969 meeting.
- 23) Samuels, M. L., Johnson, D. E. and Holoye, P. Y.: *Cancer Chem. Rep.*, **59**: 563, 1975.
- 24) Spigel, S. C. and Coltman, C. A., Jr.: *Cancer Chem. Rep.*, **58**: 213, 1976.
- 25) Wittes, R. E., Yagoda, A., Silvey, O., Magill, G. B., Whitmore, W., Krakoff, I. H. and Golbey, R. B.: *Cancer*, **37**: 637, 1976.
- 26) Klepp, O., Klepp, R., Høst, H., Asbjørnsen, G., Talle, K. and Stenwig, A. E.: *Cancer*, **40**: 638, 1977.
- 27) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: *J. Urol.*, **117**: 65, 1977.
- 28) Skipper, H. E. and Perry, S.: *Cancer Res.* **30**: 1883, 1970.
- 29) 土屋 純・前川 正：癌と化学療法, **5**: 717, 1978.
- 30) 御供泰治・太田和雄：癌と化学療法, **5**: 709, 1978.
- 31) Barranco, S. C. and Humphery, R. M.: *Cancer Res.*, **31**: 1218, 1971.
- 32) Meyer, P. and Donaldson R.: *Arch. Path.*, **87**: 479, 1969.
- 33) Livingston, R. B., Bodey, G. P., Gottlieb, J. A. and Frei, E. III.: *Cancer Chem. Rep.*, **57**: 219, 1973.
- 34) Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: *The Urologic Clinics of North America*, **4**(3): 407, Saunders Co. Philadelphia, 1977.
- 35) Skinner, D. G.: *Genitourinary Cancer*, Skinner, D. G. and de Kernion, J. B., 470, Saunders Co., Philadelphia, 1978.
- 36) Staubitz, W. J., Early, K. S., Magoss, I. V. and Murphy, G. P.: *J. Urol.*, **111**: 205, 1974.
- 37) Whitmore, W. F.: *Brit. J. Urol.*, **34**: 436, 1962.
- 38) Lynch, D. F., Mccord, L. P., Nicolson, T. C. and Richie, J. P.: *J. Urol.*, **119**: 612, 1977.
- 39) Wettlaufer, J. N.: *J. Urol.*, **116**: 593, 1976.
- 40) Carey, R. W., Weitzman, S. A., Wirkins, E. W., Jr. and Chu, A. M.: *J. Urol.*, **118**: 597, 1977.
- 41) Skinner, D. G.: *J. Urol.*, **115**: 65, 1976.

(1979年7月18日受付)